

機械的特性を制御する心臓の興奮

橋本 敬太郎*

心臓の正常興奮は、本来の血液循環ポンプとしての心臓の機械的な性能を十分発揮させる巧みな現象の積み重ねである。毎年心循環器系の薬理の講義で心臓の解剖・生理のまとめを最初にするが、そのたびにこの制御機構の面白さ、病態生理理解のための必要性を医学生に充分伝える講義をしているかと自問するとともに、未だ不思議に思っていることもある。洞房結節で発生した興奮が心房を収縮させ、房室結節では心房の収縮が終了したあとに心室を収縮させることにより、心房、心室の役割分担ができていくことはよく知られている。この二つの特殊伝導系の結節には豊富な自律神経支配があることは、心臓のポンプ特性の調節に心拍数を介する反応が重要なことを示している。東北大学に在籍中、房室結節の摘出標本での実験を手伝っていたが、心房刺激の頻度を増加させると房室伝導時間が延長する反応をみて、生体での交感神経興奮による頻脈の時と逆に伝導時間の延長が起こり、自分の直感と違ってびっくりした記憶がある。現在では臨床電気生理試験が行なわれ常識になっているが、20年も前のことである。この交感神経に助けられる頻脈に対する房室結節の反応に対して、活動電位の持続時間は頻脈に対して心臓固有の機序で反応する。心室のプルキンエ繊維や固有筋は袋状の組織の内圧を急激に上昇させるために、速い伝導を確保する素早い立ち上がりを持つとともに、心筋が単収縮を繰り返し、拘縮を起こさせなくし、さらに一度興奮をしたあとは不応期の心筋しか存在しないために興奮が消滅せざるをえない様に活動電位の持続時間は収縮期とほぼ同じで長くなっている。残りの拡張期は心室が血液を受け充滿するために必要であり、ま

た心筋の栄養を補給すべく血流が流れる大事な時間である。頻脈の場合生化学的反応である収縮・弛緩の時間があまり短縮しにくいとしても、短縮しないと心室充満が妨げられる。そのため活動電位持続時間は頻脈で短縮するが、この現象は不応期を規定するKチャンネルが興奮で開いたあとゆっくり閉じるために頻脈の場合には、まだ開いているときから開き始めるので、Kの透過性がより速く、大きくなり活動電位の持続時間を短縮すると説明される。この現象は交感神経亢進の作用を借りなくて起こっている。同じ頻脈に対する適応反応が房室結節とプルキンエ繊維や心室筋で交感神経系を必要としたり、しなかったりするの何故なのか、合目的性があるのか、私には不思議である。プルキンエ繊維の自動能が、心室筋組織の収縮性と同じにアセチルコリンなどのムスカリン受容体刺激薬や迷走神経刺激に反応がなく、わずかにカテコールアミンにより増加した分だけ抑制する、いわゆる *accentuated antagonism* と言われる現象も不思議である。もしこのような性質を持たなければ、陸に上がった温血動物は、最低限の循環を確保することが出来なかったわけで、進化し生存できたのはこの突然変異のためなのかもしれない。ついでにプルキンエ繊維でカテコールアミンによる自動能増加作用がよく説明できていないのも不思議である。カテコールアミンにより *cAMP* が細胞内に増加し脱分極させる *Na* 電流がプルキンエ繊維で増加すれば自動能が亢進すると思うが、心室組織のように深い膜電位を持つところでは *cAMP* で逆に *Na* チャンネルが閉じると言われている。我々がアドレナリンで作整する心室性不整脈が、心室の脱分極を起こさせる *Na* 電流抑制薬より、*Ca* 拮抗薬で抑制されるのも自分でも説明できないでいる。

*山梨医科大学薬理学教室

現在の細胞膜の電気生理学は活動電位を発生させる電流系の存在やその性質を、正常興奮を理解するといった意味では殆ど解明したといってよいだろう。その理論を基にした心電図や活動電位のシミュレーションがかなり実際のものと同じであることから明かである。しかしKチャンネルについてはまだ解らないこともある。神経、骨格筋、平滑筋、そして心筋にそれぞれ存在するKチャンネルの種類が多く、機能に違いがある理由が、NaやCaチャンネルの蛋白を同定し立体構造が解り、電位依存的な変化や、薬物結合部位をも想定させる様になった分子生物学的アプローチで明かになるのであろうか。Kチャンネルについて九州大学の野間教授らが発見したATP依存性Kチャンネルは虚血に伴う心筋の反応をよく説明するのではないかと考えられている。虚血でATPが減少すれば収縮させなくしてエネルギーの消費を落して細胞の生存を計るのは合目的と言え。このKチャンネルはATPの減少で開き活動電位を短縮して、細胞内pHの低下とともに収縮を抑制すると思われる。しかしこの反応はリエントリー不整脈などは起こりやすくさせ、虚血不整脈を起こさせること

もよく知られている。活動電位の短縮で局所的に収縮が抑えられるのが、不整脈の発生という危険以上に必要な反応なのであろうか。抗不整脈薬がなければ、ごく僅かな壊死の縮小のつもりが、致死性の不整脈を誘発させる場合も起こるのであろう。イヌの心臓で不整脈を発生させるために多くの心筋梗塞を作った実験経験から、心筋壊死の範囲は縮小出来ても1、2割であるし、不整脈は梗塞が完成すると殆ど起こらなくなるからである。といっても、将来自分が心筋梗塞になった場合には、少しでも梗塞部位を小さくする努力をお願いすることになるのかもしれない。

心臓収縮の抑制のうえで、心筋興奮が巧みに調節される仕組みが時々学問の進歩に合わせて解明されるのはある種の興奮をいつも与えてくれる。しかし電気現象だけが独り歩きしてしまう病的な不整脈を研究対象にしていると、目的を外れた現象の怖さも教えてくれる。抗不整脈薬による治療のように異常な心筋の活動を、原因を治療するよりは、さらに心筋チャンネルなどを抑制することによって得ていることが本当に望ましいものなのか反省させられる。